

Anal. Real Acad.Farm. 2001, 67:

————— *Artículos Originales* —————

**Desarrollo de Metódicas y de sus Especificaciones para los
Comprimidos Dispersables: Nota Pro-Farmacopea**

TRIVES C, DEL RÍO LA

*Dpto. Farmacología, Tecnología y Desarrollo Farmacéutico. Facultad de
Ciencias Experimentales y de la Salud.*

Universidad San Pablo-CEU. Madrid. España.

RESUMEN

En los últimos años los comprimidos dispersables han despertado un creciente interés en el mercado farmacéutico mundial. A pesar de ello, la farmacopea norteamericana no incluye ninguna monografía al respecto y la europea/española presenta algunas lagunas técnicas que hacen necesaria una mejor regulación de sus especificaciones de calidad.

En el presente trabajo se demuestra, con diversas muestras procedentes del mercado español, que el tiempo de disgregación a las dos temperaturas extremas y a la central del rango establecido por la farmacopea europea / española (15-25°C) para la realización del ensayo de disgregación difiere de forma significativa con una probabilidad del 95%. Por este motivo, destacamos la necesidad de establecer una condición selectiva de trabajo y fácil para estandarizar la metódica, sugiriendo la de $25^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Ante la ausencia de determinadas especificaciones en el ensayo de finura de la dispersión, proponemos fijar condiciones de ensayo adicionales tales como la temperatura (25°C), el tiempo (3 minutos) y el modo de agitación (agitación magnética a 60 r.p.m.), en consonancia con el ensayo de disgregación, así como tomar en consideración la masa del comprimido a la hora de fijar el volumen de dispersión. De este modo, se controla de manera más discriminativa y homogénea la calidad de los comprimidos dispersables.

Methods And Their Specifications Development In Dispersible Tablets: Pro-Pharmacopeia Addendum

SUMMARY

Recently, dispersible tablets are being research application object in the pharmaceutical market. Nevertheless, American Pharmacopeia does not include any monography for dispersibles and European / Spanish Pharmacopeia denotes technical gaps that requires a better development in their quality specifications.

In our investigation, we claim with spanish pharmaceuticals that disintegration time is significantly different at 95% level among temperature range (15-25°C) stablished in the Spanish / European Pharmacopeia for this test. So, we propose to implement more selective and easier working methodologies, suggesting that $25^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Due lack of suitable specifications for fineness of dispersion test we recommend, additionally, to include conditions such as temperature (25°C), time (3 minutes) and shaking (magnetic stirrer at 60 c.p.m.) according to our disintegration test criteria. Finally, we suggest tablet weight must be considered in order to fit dispersion liquid volume needed. We can conclude in this manner dispersible tablets quality is under controlled homogeneously.

PALABRAS CLAVES *Comprimidos dispersables, Calidad, Farmacopea*

KEY WORDS *Dispersible tablets, Quality, Pharmacopeia*

INTRODUCCIÓN

Define nuestra farmacopea a los comprimidos dispersables como comprimidos no recubiertos o de cubierta pelicular que están destinados a dispersarse en agua antes de su administración, originando una dispersión homogénea (1). Sin embargo, es una definición que puede encontrarse alejada de la realidad ya que, por un lado, pueden no llegar a dispersarse

en agua sino ingerirse directamente si así se desea, como por el otro, la posibilidad de su recubrimiento pelicular dificulta notoriamente sus características de dispersión conforme a lo esperado.

Ahora bien, son diversas las ventajas que presenta esta forma farmacéutica, tales como una mayor velocidad de liberación del principio activo como consecuencia de su pronta dispersión y un menor peso respecto a los comprimidos efervescentes, por ser similares en su función, sin encarecimiento de los costes de producción (2). Por tal motivo ha despertado un creciente interés en el mercado farmacéutico mundial como lo demuestra la numerosa bibliografía publicada al respecto que puede consultarse en diversas bases de datos, tales como National Library of Medicine: Pub Med (3) y el elevado número de patentes solicitadas en European Patent Office (4) y en United States Patent and Trademark Office (5). A pesar de ello, no se hace mención de esta forma farmacéutica en la farmacopea norteamericana (6) ni se incluye, lógicamente, monografía alguna y, en lo que a la española se refiere (1), se presentan diversas lagunas técnicas que hacen necesaria una mejor regulación de sus especificaciones de calidad.

Así, en lo que respecta a las dos características particulares, que deben presentar los comprimidos dispersables frente a las de los comprimidos, según la farmacopea española (1), éstas son las siguientes:

- Disgregación en un tiempo máximo de 3 minutos bajo unas determinadas condiciones dentro de unos intervalos de trabajo que creemos amplios en lo que respecta a la temperatura del ensayo (15-25°C).
- Dispersión homogénea en agua (finura de la dispersión) que pasa a través de un tamiz cuya apertura nominal es de 710 μ m, si bien en condiciones que encontramos no especificadas, lo que ponen en duda su reproducibilidad e, incluso, validez.

El objetivo de la presente investigación es resolver dichas lagunas técnicas al estudiar, por un lado, la posible influencia del amplio rango de temperaturas establecido por la farmacopea española (1) en la robustez de los valores de tiempo de disgregación así hallados. Asimismo, se investiga la idoneidad de las condiciones de temperatura y tiempo que proponemos

para el ensayo de finura de la dispersión, al no encontrarse éstas debidamente especificadas en la citada farmacopea.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestras: Se elige una representación del mercado español actual que agrupa especialidades farmacéuticas de comprimidos dispersables en todos los casos distintas en principios activos, dosis y masa, Dolo Voltaren[®] 46.5 mg (Diclofenaco, Novartis Farmacéutica S.A., lote R004B); Dolotren[®] 46,5 mg (Diclofenaco, Faes S.A., lote P30); Lamictal[®] 25 mg (Lamotrigina, Wellcome Farmacéutica S.A., lote P-05); Adofen[®] 20 mg (Fluoxetina, Ferrer Internacional S.A., lote R009); Prozac[®] 20 mg (Fluoxetina, Dista S.A., lote P028);>Listran[®] 1000 mg (Nabumetona, J. Uriach & Cia S.A., lote P04); Feldene[®] 20 mg (Piroxicam, Nefox Farma S.A., lote P-06); Piroxicam cinfa[®] 20 mg (Piroxicam, Cinfa S.A., lote R-4); Sasulen[®] 20 mg (Piroxicam, Faes S.A., lote P-3); Okal[®] 500 mg (Ácido acetilsalicílico, Industrias Farmacéuticas Puerto Galiano S.A., lote R05).

Medio de dispersión: Agua desmineralizada.

Equipos: baño termostático Selecta; equipo de disgregación Pharma Test PTZ; termómetro ASTM certificado modelo Goldbrand; balanza analítica OHAUS modelo AS 200-S; agitador magnético IKA modelo RC basic; tamiz Retsch de 710 μ m.

Ensayo de disgregación: según la farmacopea española (1), se realiza conforme al definido en el ensayo de disgregación de comprimidos y cápsulas, utilizando agua desmineralizada a 15-25°C. Se deben disgregar en un tiempo máximo de 3 minutos. Este ensayo se lleva a cabo sin el empleo de discos.

Para verificar la solidez de las condiciones del ensayo de disgregación se estudia la influencia de la temperatura del medio sobre el parámetro del tiempo de disgregación, realizándose la investigación a $15 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $20 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$. No solo se contempla si el producto es conforme sino el

tiempo de disgregación final de todas las unidades para poder llevar a cabo un estudio comparativo. El ensayo se realiza por triplicado.

Con la finalidad de conocer estadísticamente la influencia de la temperatura en los valores del tiempo de disgregación se aplica la prueba de Contraste de Friedman, método no paramétrico que permite contrastar la homogeneidad de dos o más tratamientos cuando los datos se han clasificado en bloques y no satisfacen la hipótesis de igualdad de varianzas o normalidad. Es la contrapartida no paramétrica al análisis de la varianza multifactorial (7). En este caso se emplea como medida de centralización la mediana ya que la media no representa bien el conjunto de datos.

Así, la prueba de Friedman consiste en la asignación de un número de rango a las medianas obtenidas en cada especialidad farmacéutica. Para comprobar si se cumple la hipótesis nula (los valores de tiempo de disgregación a las tres temperaturas en estudio no difieren de forma significativa) se determina el valor F_r de Friedman mediante la aplicación de la siguiente fórmula:

$$F_r = \left[\frac{12}{n \times k(k+1)} \sum (R_j^2) \right] - \left[\frac{3 \times n}{k+1} \right]$$

Siendo:

n = número de muestras

k = número de condiciones

R_j = sumatorio de los rangos para cada condición

Si hay al menos cinco muestras, F_r se distribuye aproximadamente según chi-cuadrado con $k-1$ grados de libertad (7). Si el valor calculado es inferior al valor teórico de la tabla para un nivel de probabilidad, p , se acepta la hipótesis nula y, por tanto, se establece que las tres condiciones del ensayo no difieren de forma significativa a dicho nivel de probabilidad.

Ensayo de finura de la dispersión: según la farmacopea española (1), se realiza colocando dos comprimidos en 100 mL de agua desmineralizada y agitando hasta su dispersión completa. Se considera el producto conforme cuando se obtiene una dispersión homogénea que pasa a través de un tamiz cuya apertura nominal es de 710 μm . En nuestro caso se realiza el ensayo

por triplicado, estableciendo que una falta de conformidad en una de las tres pruebas invalida el ensayo.

La temperatura, el tiempo y el modo de agitación definibles y necesarios para el curso del ensayo no se indican en la citada farmacopea. Así, la temperatura por nosotros elegida a la que se lleva a cabo el ensayo es de 25°C y el tiempo de agitación de 3 minutos. Se ha propuesto esta temperatura y tiempo de agitación ya que los dispersables en el otro ensayo de tiempo de disgregación, deben disgregarse en el rango de temperatura de 15-25°C, eligiéndose el valor más conservador (25°C), y, de igual modo para el tiempo, un máximo de 3 minutos. La agitación se estandariza al realizarse con imán en un agitador magnético y a una velocidad aproximada de 60 r.p.m. Previamente a la realización del ensayo se calcula el peso medio de las unidades a ensayar (n=20) por su posible interés en la influencia sobre los resultados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el ensayo de disgregación bajo las tres condiciones propuestas y con las muestras en estudio se indican en la Tabla I. Todos los productos examinados cumplen especificaciones si bien existen diferencias para una misma muestra dependiendo de la temperatura del ensayo, disminuyendo los valores a medida que se incrementa la temperatura del ensayo.

Tabla I

Resultados del ensayo de disgregación en las series de comprimidos dispersables examinados a las temperaturas de 15, 20 y 25°C

Comprimidos dispersables	Tiempo de disgregación (s)		
	T ^a = 15 ± 0,5 °C	T ^a = 20 ± 0,5 °C	T ^a = 25 ± 0,5 °C
	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)
Dolo voltaren [®] (Diclofenaco)	59 (59-72)	43 (39-46)	38 (31-46)
Dolotren [®] (Diclofenaco)	58 (42-59)	45 (42-57)	40 (36-44)
Lamictal [®] (Lamotrigina)	15 (15-16)	14 (13-14)	12 (11-13)
Adofen [®] (Fluoxetina)	120 (104-124)	87 (79-95)	75 (65-80)
Prozac [®] (Fluoxetina)	127 (94-130)	89 (83-119)	79 (72-85)
Listran [®] (Nabumetona)	104 (85-108)	64 (55-82)	60 (48-62)
Feldene [®] (Piroxicam)	36 (36-37)	31 (31-34)	28 (27-30)
Piroxicam cinfa [®] (Piroxicam)	63 (57-75)	48 (47-54)	39 (38-42)
Sasulen [®] (Piroxicam)	41 (40-50)	37 (33-44)	31 (29-31)

Okal [®] (Ácido acetilsalicílico)	36 (30-36)	30 (28-30)	30 (29-34)
--	------------	------------	------------

Los resultados que se obtienen de la aplicación de la prueba de Contraste de Friedman para determinar si el rango de temperaturas fijado por la farmacopea española (1) es impreciso, se indican en la Tabla II.

Tabla II

Prueba de Contraste de Friedman para los valores de disgregación obtenidos

Parámetros	Resultados
Grados de libertad	2
Nivel de probabilidad	$p < 0,05$
Valor teórico	5,991
Valor calculado	19,050

Consecuentemente, se rechaza la hipótesis nula y se establece que el tiempo de disgregación a las tres temperaturas en estudio difiere de forma significativa con un nivel de probabilidad del 95 %. De esta manera, deberá establecerse en nuestra farmacopea una condición más selectiva de trabajo así como, inicialmente, más conservadora y sencilla para estandarizar la metodica. Sugerimos la de $25^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

En lo que respecta al ensayo de finura de la dispersión, Tabla III, debe destacarse la no conformidad en 7 de los 10 productos examinados lo que podría ser debido, por un lado, a la insuficiente estandarización y reproducibilidad del método. El hecho de que no se consiga un resultado satisfactorio para los productos Listran[®] y Okal[®], los cuales presentan una masa elevada, puede deberse a que los 100 mL de la prueba no sean

suficientes para dispersar la masa que poseen estos comprimidos. No obstante, se encuentran comercializados como comprimidos dispersables porque, probablemente, con un mayor tiempo de agitación a voluntad, si bien no especificado pero permitido por la farmacopea española (1), pueda obtenerse la conformidad del ensayo. Estos resultados confirman la necesidad de fijar ciertas condiciones para conseguir estandarizar el ensayo y así controlar de manera más discriminativa la calidad de los comprimidos dispersables.

Por ello, resulta, también, interesante tener en cuenta la masa del comprimido a la hora de fijar el volumen de dispersión del ensayo del mismo modo que en la metodología de otros ensayos farmacotécnicos se tiene en cuenta en lo que respecta a su peso y dosis (e.g. ensayos de disolución, friabilidad y uniformidad de masa). Así, proponemos fijar un valor de corte hasta 650 mg, ya usado en la farmacopea en otros casos, para un primer volumen de 100 mL y aumentar este volumen de 100 en 100 mL por cada similar aumento de peso en dicha cantidad. Los resultados que se obtienen con esta propuesta en lo que afecta solo a los productos Listran[®] y Okal[®] (Tabla IV) ponen de manifiesto que la no conformidad del ensayo en dichos productos ya no se debe a un insuficiente volumen de dispersión sino a una formulación no acorde con las características de dispersable.

Tabla III
Resultados del ensayo de finura de la dispersión en las series de comprimidos dispersables examinados

Comprimidos dispersables	Peso medio (g)	Finura de la dispersión (# 1)	Finura de la dispersión (# 2)	Finura de la dispersión(# 3)
Dolo voltaren® (Diclofenaco)	0,2573	Conforme	Conforme	Conforme
Dolotren® (Diclofenaco)	0,3088	No conforme	No conforme	No conforme
Lamictal® (Lamotrigina)	0,0637	Conforme	Conforme	Conforme
Adofen® (Fluoxetina)	0,3141	Conforme	Conforme	No conforme
Prozac® (Fluoxetina)	0,3087	Conforme	Conforme	No conforme
Listran® (Nabumetona)	2,4110	No conforme	No conforme	No conforme
Feldene® (Piroxicam)	0,5541	Conforme	Conforme	Conforme
Piroxicam cinfa® (Piroxicam)	0,5139	Conforme	No conforme	Conforme
Sasulen® (Piroxicam)	0,3019	No conforme	No conforme	No conforme
Okal® (Ácido acetilsalicílico)	0,8613	No conforme	No conforme	No conforme

Tabla IV
Resultados del ensayo de finura de la dispersión de los
comprimidos dispersables de más de 650 mg de peso por unidad

Comprimidos dispersables	Peso medio (g)	Volumen de dispersión (mL)	Finura de la dispersión (# 1)	Finura de la dispersión (# 2)	Finura de la dispersión (# 3)
Listran [®] (Nabumetona)	2,4110	400 mL	Conforme	No conforme	No conforme
Okal [®] (Ácido acetilsalicílico)	0,8613	200 mL	No conforme	Conforme	Conforme

CONCLUSIONES

La definición que propone nuestra farmacopea (1) de los comprimidos dispersables como comprimidos no recubiertos o de cubierta pelicular que están destinados a dispersarse en agua antes de su administración originando una dispersión homogénea es insuficiente ya que pueden no llegar a dispersarse en agua sino ingerirse directamente si así se desea, sobre todo cuando su masa no es elevada.

El ensayo de disgregación mencionado en la misma farmacopea presenta un intervalo amplio de temperaturas de trabajo (15-25°C) por lo que se establece que el tiempo de disgregación a las dos temperaturas extremas y a la central correspondiente difiere de forma significativa con un nivel de probabilidad del 95 %. De esta manera, deberían establecerse en nuestra farmacopea unas condiciones más selectivas de trabajo así como

fáciles de conseguir para estandarizar la metodica. Sugerimos la de $25^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Los resultados obtenidos en el ensayo de finura de la dispersión con los productos examinados confirman la necesidad de fijar, ante la ausencia de especificaciones al respecto, otras condiciones adicionales a las, también, escasas incluidas en nuestra farmacopea (1) tales como la temperatura (25°C), así como el tiempo (3 minutos), y el modo de agitación (agitación magnética a 60 r.p.m.), en consonancia con el ensayo de disgregación.

Se propone, del mismo modo, tomar en consideración la masa del comprimido a la hora de fijar el volumen de dispersión del ensayo del mismo modo que en la metodología de otros ensayos farmacotécnicos incluidos en la farmacopea española (1) se tiene en cuenta el peso y la dosis. Así, fijar un valor límite de corte de 650 mg para el volumen de 100 mL y aumentar este volumen de 100 en 100 mL por cada similar aumento de peso en dicha cantidad.

Se considera que las metódicas y especificaciones propuestas para los comprimidos dispersables permiten controlar de manera más discriminativa y homogénea la calidad de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1ª Edición. (Farmacopea Europea 3ª Edición). Suplemento 2001. Boletín Oficial del Estado. Madrid (2001).
- (2) CARVAJAL, L. L. (1996): *Industria Farmacéutica*. XI-1:89-91.
- (3) NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (PUB MED)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=Limits&DB=PubMed>.
Entrada (I.XII.01)
- (4) EUROPEAN PATENT OFFICE. <http://www.european-patent-office.org/index.htm>.
Entrada (I.XII.01)
- (5) UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE.
<http://www.uspto.gov/patft/>. Entrada (I.XII.01)

- (6) THE UNITED STATES PHARMACOPEIA 25TH EDITION & THE NATIONAL FORMULARY 20TH EDITION. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, USA (2002).
- (7) MATE JIMÉNEZ, C. Curso General sobre Statgraphics II. Universidad Pontificia Comillas(1995).